

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85103022.1

(22) Anmeldetag: 15.03.85

(51) Int. Cl.⁴: **A 61 K 31/40**

A 61 K 31/435, C 07 D 209/52
C 07 D 209/54, C 07 D 209/42

(30) Priorität: 23.03.84 DE 3410732

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.10.85 Patentblatt 85/42

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: **Urbach, Hansjörg, Dr.**
Le Lavandoustrasse 41
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

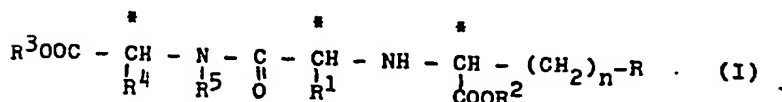
(72) Erfinder: **Henning, Rainer, Dr.**
Rotenhofstrasse 31
D-6234 Hattersheim am Main(DE)

(72) Erfinder: **Geiger, Rolf, Prof. Dr.**
Heinrich-Bleicher-Strasse 33
D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)

(72) Erfinder: **Teetz, Volker, Dr.**
An der Tann 20
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(54) Methode zur Behandlung des Glaukoms.

(57) Die Erfindung betrifft eine Methode zur Behandlung des Glaukoms und/oder der Herabsetzung des Augeninnendrucks bei Säugern durch topische oder systemische Anwendung von Verbindungen der Formel I

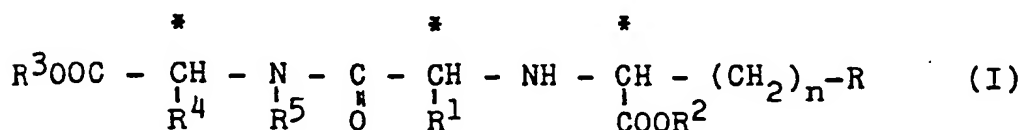


in der n=1 oder 2 ist, R, R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder einen organischen Rest bedeuten, und R⁴ und R⁵ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi- oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem bilden. Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel I sowie diese enthaltende Mittel zur Anwendung bei der Behandlung der oben genannten Krankheiten.

EP 0 158 157 A1

Methode zur Behandlung des Glaukoms

Die Erfindung betrifft eine Methode zur Behandlung des Glaukoms und/oder der Herabsetzung des Augeninnendrucks bei Säugern, vorzugsweise beim Menschen durch topische oder systemische Anwendung von Angiotensin-Converting-
 5 Enzyme-Inhibitoren der Formel I



10

in welcher

n= 1 oder 2 ist,

R= Wasserstoff,

15

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 8 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 9 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,

20

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 14 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 7 - 14 C-Atomen,

einen Rest OR^a oder SR^a, worin

25

R^a für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 4 C-Atomen, für einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen steht,

30

R¹ Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 6 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 9 C-Atomen,

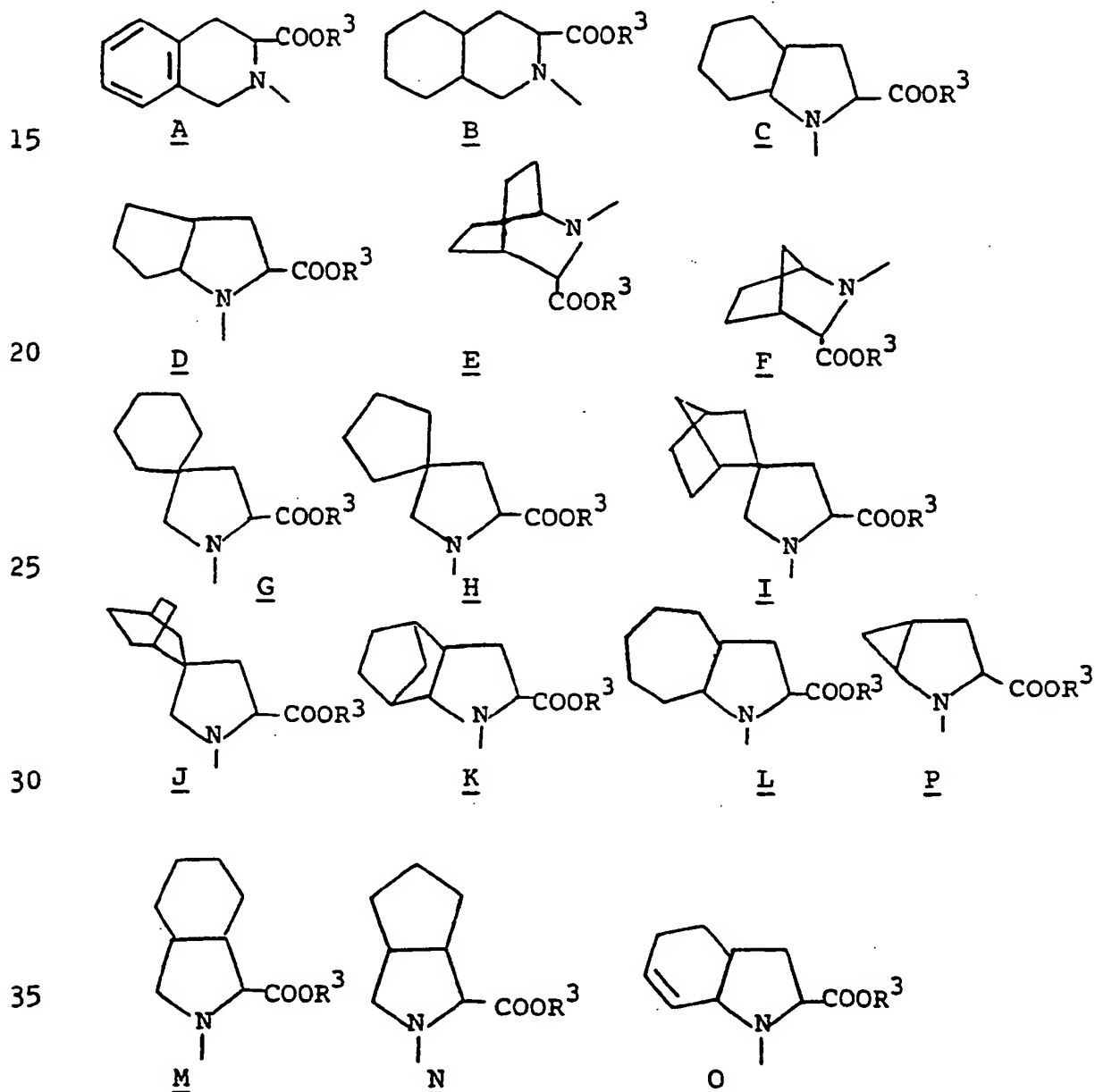
- einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 13 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
 5 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 16 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen oder
 die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer
 10 natürlich vorkommenden α -Aminosäure bedeuten,
 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
 einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 6 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen
 15 Rest mit 3 - 9 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 16 C-Atomen bedeuten und
 20 R^4 und R^5 zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi-, oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 15 C-Atomen bilden sowie deren physiologisch verträglichen Salzen.
- 25 Als solche Ringsysteme kommen insbesondere jene aus der folgenden Gruppe in Betracht:

- Tetrahydroisochinolin (A); Decahydroisochinolin (B); Octahydroindol (C); Octahydrocyclopenta [b]pyrrol (D);
 30 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan (E); 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan (F); 2-Azaspiro[4.5]decan (G); 2-Azaspiro[4.4]nonan (H); Spiro[(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin] (I); Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin] (J); 2-Azatricyclo[4,3,0,1^{6,9}]decan (K); Decahydrocyclopenta[b]pyrrol
 35 (L); Octahydroisoindol (M); Octahydrocyclopenta[c]pyrrol

(N); 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol(O); 2-Azabicyclo[3.1.0]-hexan (P); die alle gegebenenfalls substituiert sein können. Bevorzugt sind jedoch die unsubstituierten Systeme.

5 Bei den Verbindungen, die mehrere chirale Atome besitzen, kommen alle möglichen Diastereomere als Racemate oder Enantiomere, oder Gemische verschiedener Diastereomere in Betracht.

10 Die in Betracht kommenden cyclischen Aminosäureester weisen die folgenden Strukturformeln auf.



Eine bevorzugte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I angewendet werden, in der

n = 1 oder 2 ist

5 R Wasserstoff,

Alkyl mit 1 - 8 C-Atomen,

Alkenyl mit 2 - 6 C-Atomen,

Cycloalkyl mit 3 - 9 C-Atomen,

Aryl mit 6 - 12 C-Atomen,

10 das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-Alkylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl mono-, di- oder trisubstituiert sein kann,

15 Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen,

Aryloxy mit 6 - 12 C-Atomen,

das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,

mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5 - 7 bzw.

20 8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen,

das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,

25

Amino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₄)alkyl,

(C₇-C₁₃)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

30 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

Guanidino-(C₁-C₄)-alkyl,

35 Imidazolyl, Indolyl,

(C₁-C₄)-Alkylthio,

- (C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₄)-alkyl,
(C₆-C₁₂)-Arylthio-(C₁-C₄)-alkyl,
das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben,
substituiert sein kann,
- 5 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylthio,
das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben
substituiert sein kann,
- Carboxy-(C₁-C₄)-alkyl,
Carboxy, Carbamoyl,
- 10 Carbamoyl-(C₁-C₄)-alkyl,
(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl,
(C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl,
das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben
substituiert sein kann oder
- 15 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy,
das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben
substituiert sein kann,
- R¹ Wasserstoff,
- 20 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen,
Alkenyl mit 2 - 6 C-Atomen,
Alkinyl mit 2 - 6 C-Atomen,
Cycloalkyl mit 3 - 9 C-Atomen,
Cycloalkenyl mit 5 - 9 C-Atomen,
- 25 (C₃-C₉)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
(C₅-C₉)-Cycloalkenyl-(C₁-C₄)-alkyl,
gegebenenfalls teilhydriertes Aryl mit 6 - 12 C-Atomen,
das wie oben bei R beschrieben substituiert sein kann,
- 30 (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-
(C₁ oder C₂)-alkyl
die beide wie das vorstehende Aryl substituiert
sein können
- mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes
Heteroaryl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1
- 35 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder
1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,

das wie das vorstehende Aryl substituiert sein
kann oder

die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natür-
lich vorkommenden α -Aminosäure $R^1\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$ bedeuten,

5

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff,

Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen,

Alkenyl mit 2 - 6 C-Atomen,

10 Di-($C_1\text{-C}_4$)-alkylamino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

($C_1\text{-C}_5$)-Alkanoyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

($C_1\text{-C}_6$)-Alkoxy-carbonyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

($C_7\text{-C}_{13}$)-Aroyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

($C_6\text{-C}_{12}$)-Aryloxy-carbonyloxy($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

15 Aryl mit 6 - 12 C-Atomen,

($C_6\text{-C}_{12}$)-Aryl-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

($C_3\text{-C}_9$)-Cycloalkyl oder

($C_3\text{-C}_9$)-Cycloalkyl-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl

bedeuten und

20

R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, die dadurch
gekennzeichnet ist, daß Verbindungen der Formel I ange-

25 wendet werden, in der

$n = 1$ oder 2 ist,

R ($C_1\text{-C}_6$)-Alkyl, ($C_2\text{-C}_6$)-Alkenyl, ($C_3\text{-C}_9$)-Cycloalkyl,
Amino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl, ($C_2\text{-C}_5$)-Acylamino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,

30 ($C_7\text{-C}_{13}$)-Aroylamino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl, ($C_1\text{-C}_4$)-Alkoxy-
carbonylamino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl, ($C_6\text{-C}_{12}$)-Aryl-($C_1\text{-C}_4$)-

alkoxycarbonylamino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl, ($C_6\text{-C}_{12}$)-Aryl,
das durch ($C_1\text{-C}_4$)-Alkyl, ($C_1\text{-C}_4$)-Alkoxy, Hydroxy,

Halogen, Nitro, Amino, ($C_1\text{-C}_4$)-Alkylamino, Di-($C_1\text{-C}_4$)-
alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder tri-

35 substituiert sein kann, oder 3-Indolyl, insbesondere

Methyl, Ethyl, Cyclohexyl, tert Butoxycarbonylamino-

5 (C₁-C₄)-alkyl, Benzoyloxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl oder Phenyl, das durch Phenyl, (C₁-C₂)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro und/oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeutet,

10 R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C₁-C₆)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₉)-Cycloalkyl, (C₅-C₉)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁ bis C₄)-Alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-(C₁-C₂)-alkyl die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können, ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α-Aminosäure, insbesondere aber Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₂ oder C₃)-Alkenyl, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette von Lysin, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Ethoxybenzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl bedeutet,

25

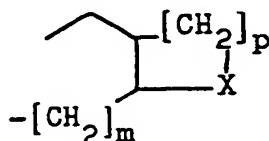
30 R² und R³ gleiche oder verschiedene Reste Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, insbesondere aber Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl bedeuten und

R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben.

35 Insbesondere bevorzugt ist die Anwendung von Verbindungen der Formel I, in welcher n = 2 ist, R = Phenyl, R¹ = Methyl,

R^2 und R^3 gleiche oder verschiedene (C_1-C_6)-Alkylreste oder (C_7-C_{10})-Aralkylreste wie Benzyl oder Nitrobenzyl bedeuten und R^4 und R^5 zusammen für einen Rest der Formel steht,

5



- 10 worin $m = 0$ oder 1 , $p = 0$, 1 oder 2 und $X = -\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeuten, wobei ein mit X gebildeter 6-Ring auch ein Benzolring sein kann.

Unter Aryl ist hier wie im folgenden vorzugsweise gegebenfalls substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl zu verstehen. Entsprechendes gilt für von Aryl abgeleitete Reste wie Aryloxy, Arylthio. Unter Aroyl wird insbesondere Benzoyl verstanden. Aliphatische Reste können geradkettig oder verzweigt sein.

20

Unter einem mono- bzw. bicyclischen Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, wird beispielsweise

25 Thienyl, Benzo[b]thienyl, Furyl, Pyranyl, Benzofuryl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Indolyl, Purinyl, Chinolizinyl, Isochinolizinyl, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalizinyl, Chinazolyl, Cinnolinyl, Pteridinyl,

30 Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl oder Isothiazolyl verstanden. Diese Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Natürlich vorkommende α -Aminosäuren sind z.B. in Houben-
 35 Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XV/1 und XV/2 beschrieben.

- Falls R^1 für eine Seitenkette einer geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure steht, wie z.B. geschütztes Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp, His oder Hyp, sind als Schutzgruppen in der
- 5 Peptidchemie üblichen Gruppen bevorzugt (vgl. Houben-Weyl, Bd. XV/1 und XV/2). Im Falle, daß R^1 die geschützte Lysin-Seitenkette bedeutet, werden die bekannten Amino-Schutzgruppen, insbesondere aber Z, Boc oder (C_1-C_6) -Alkanoyl bevorzugt. Als O-Schutzgruppen für Tyrosin
- 10 kommen bevorzugt (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl in Frage.

Besonders vorteilhaft können die folgenden Verbindungen nach der erfindungsgemäßen Methode angewendet werden:

- 15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
- 20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-3S-decahydro-
- 25 isochinolin-3-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- 30 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-n-butyl)-S-alanyl-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure

- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-(2S,3aS,
7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- 5 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethylphenyl-propyl)-S-alanyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-[1-S-Carbethoxy-3-(4-fluorphenyl)-propyl]-S-alanyl-
10 (2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-[1-S-Carbethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propyl]-S-alanyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-[1-S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-S-
alanyl-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentylpropyl)-S-alanyl-(2S,3aS,
15 7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aR,7aS)-
octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aR,
7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- 20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-(2S,3aR,7aS)-
octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-(2S,3aR,
7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
25 (2S,3aR,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aR,7aR)-
octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-(2S,3aR,7aR)-
octahydroindol-2-carbonsäure
- 30 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aR,
7aR)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
(2S,3aR,7aR)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aS,7aR)-
35 octahydroindol-2-carbonsäure

- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethylphenyl-propyl)-S-alanyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- 5 N-[1-S-Carbethoxy-3-(4-fluorphenyl)-propyl]-S-alanyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-[1-S-Carbethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-propyl]-S-alanyl-
(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-[1-S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propyl]-S-
10 alanyl-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentylpropyl)-S-alanyl-(2S,3aS,
7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-2-
azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- 15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis-endo-2-
azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-
2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carboxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-
20 2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-butyl)-S-alanyl-cis-endo-2-azabicyclo-
[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-
cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- 25 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-(4-fluorphenyl-propyl)-S-alanyl-
cis-endo-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-(4-methoxyphenyl-propyl)-S-alanyl-
30 cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl-propyl)-S-alanyl-
cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentyl-propyl)-S-alanyl-cis-
endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
- 35 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-(2S,3aR,6aS)-
octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexylpropyl)-S-lysyl-(2S,3aR,6aS)-
octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
(2S,3aR,6aS)-octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure
- 5 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentyl-propyl)-S-alanyl-2-(2S,
3aR,6aS)-octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aR,6aS)-
octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-S-2-azabi-
10 cyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-S-2-
azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-S-2-aza-
bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure
- 15 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-2-azabicyclo-
[2.2.2]octan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-S-2-azabicyclo-
[2.2.2]octan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentylpropyl)-S-alanyl-S-2-aza-
20 bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-3S-exo-2-aza-
bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl-3S-exo-
2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- 25 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-3S-exo-2-aza-
bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-3S-endo-2-
azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl-3S-endo-
30 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-3S-endo-2-
azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
3S-endo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure
- 35 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azaspiro-
[4,5]decan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-2-
azaspiro[4,5]decan-3-S-carbonsäure

- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-2-azaspiro-
[4,5]decan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexylpropyl)-S-alanyl-2-azaspiro
[4,5]decan-3-S-carbonsäure
- 5 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexylpropyl)-S-lysyl-2-azaspiro-
[4,5]decan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azaspiro-
[4,4]nonan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-2-
10 azaspiro[4,4]nonan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-2-azaspiro-
[4,4]nonan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-
spiro[4,4]nonan-3-S-carbonsäure
- 15 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-
spiro[4,4]nonan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentyl-propyl)-S-lysyl-2-aza-
spiro[4,4]nonan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-spiro[bicyclo-
20 [2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
spiro[bicyclo[2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-car-
bonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-spiro[bicyclo-
25 [2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-spiro-
[bicyclo[2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin]5'-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-spiro-
[bicyclo[2.2.1]heptan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure
- 30 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-spiro-
[bicyclo[2.2.2]octan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-tyrosyl-spiro-
[bicyclo[2.2.2]octan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-spiro[bicyclo-
35 [2.2.2]octan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure

- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-spiro-[bicyclo[2.2.2]octan-2,3'-pyrrolidin]-5'-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azatricyclo-[4,3,0,1^{6,9}]decan-3-S-carbonsäure
- 5 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-2-azatricyclo[4,3,0,1^{6,9}]decan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-2-azatricyclo-[4,3,0,1^{6,9}]decan-3-S-carbonsäure
- 10 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-2-azatri-cyclo[4,3,0,1^{6,9}]decan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-2-azatricyclo-[4,3,0,1^{6,9}]decan-3-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-decahydro-cyclohepta[b]pyrrol-2-S-carbonsäure
- 15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-decahydrocyclophepta[b]pyrrol-2-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-decahydro-cyclohepta[b]pyrrol-2-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-deca-
- 20 hydrocyclohepta[b]pyrrol-2-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-decahydro-cyclohepta[b]pyrrol-2-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-trans-octa-hydroisoindol-1-S-carbonsäure
- 25 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-octahydro-isoindol-1-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-trans-octahydroisoindol-1-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-cis-octa-
- 30 hydroisoindol-1-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-octahydro-cyclopenta[c]pyrrol-1-S-carbonsäure
- N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-cis-octa-hydrocyclopenta[c]pyrrol-1-S-carbonsäure
- 35 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-cis-octa-hydrocyclopenta[c]pyrrol-1-S-carbonsäure

- N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-cis-endo-2-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-cis-endo-2-S-carbonsäure
- 5 N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-cis-endo-2-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-cis-exo-2-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
10 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-cis-exo-2-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-2,3,3a,4,5,7-hexahydroindol-cis-endo-2-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-lysyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-S-carbonsäure
- 15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-lysyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-cis-endo-3-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclopentylpropyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-2-
20 azabicyclo[3.1.0]hexan-3-S-carbonsäure
N-(1-S-Carbethoxy-3-cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-S-carbonsäure
und die entsprechenden Dicarbonsäuren der oben aufgeführten Verbindungen wie z.B.
- 25 N-(1-S-Carboxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-cis-endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure
N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure etc.
- 30 Diese Verbindungen lassen sich nach dem in der deutschen Patentanmeldung P 33 33 455.2 beschriebenen Verfahren herstellen, in dem die in der Anmeldung beschriebenen tert. Butyl- oder Benzylrest in bekannter Weise durch saure oder alkalische Hydrolyse oder durch Edelmetall-katalysierte Hydrogenolyse in die Monocarbonsäurederivate überführt
35 werden. Die N₂-Benzylloxycarbonylschutzgruppe der Lysin-derivate wird durch Edelmetall-katalysierte Hydrogenolyse entfernt. Die oben aufgeführten Verbindungen lassen sich

leicht mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen (im Falle von Mono- oder Dicarbonsäuren) in die entsprechenden Salze (z.B. Hydrochloride, Maleinate, Fumerate, etc.) überführen und als Salze die erfindungsgemäße
5 Verwendung finden.

Die Verbindungen der Formel I sind Hemmstoffe des Angiotensin Converting Enzymes (ACE) beziehungsweise Zwischenprodukte bei der Herstellung von solchen Hemmstoffen und
10 können auch zur Bekämpfung des Bluthochdrucks verschiedener Genese eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel I sind bekannt aus DE-OS 3211397, DE-OS 3227055, E-PA-46953, E-PA-79022, E-PA-84164, E-PA89637, E-PA-90362. Sie sind weiterhin Gegenstand der deutschen Patentan-
15 meldungen P 32 42 151.6, P 32 46 503.3, P 32 46 757.5, P 33 00 774.8 und P 33 24 263.1.

In Ausübung der erfindungsgemäßen Methode können die oben beschriebenen Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren
20 an Säugern wie Affen, Hunden, Katzen, Ratten, Menschen etc. angewendet werden. Die für die erfindungsgemäße Verwendung geeigneten Verbindungen werden zweckmäßig in üblicher Weise in pharmazeutische Präparate eingearbeitet. Sie können in die üblichen Verabreichungsformen, wie
25 Kapseln, Tabletten, Dragees, Lösungen, Salben, Emulsionen und auch in Depot-Form gebracht werden. Der Wirkstoff kann gegebenenfalls auch in mikroverkapselter Form vorliegen. Die Präparate können verträgliche, organische bzw. anorganische Begleitstoffe, beispielsweise Granu-
30 llierstoffe, Klebe- und Bindemittel, Gleitmittel, Suspendermittel, Lösungsmittel, antibakterielle Mittel, Netzmittel und Konservierungsmittel enthalten. Orale und topische Anwendungsformen werden bevorzugt. Auch parenterale Zubereitungen können angewendet werden. Bezüglich
35 systemischer Anwendungsformen werden etwa 0,1 - 50 mg pro Dosis ein- bis dreimal täglich verabreicht. Für die topische Anwendung werden vorzugsweise Lösungen, Salben

oder ophthalmische inserts ("solid inserts") benutzt.

Topische Anwendungsformen können 0,001 - 5 Gewichtspro-
zente des ACE-Inhibitors enthalten. Höhere oder niedri-
gere Dosierungen können ebenfalls angewendet werden,

- 5 vorausgesetzt sie erniedrigen den Augeninnendruck. Vor-
zugsweise werden am menschlichen Auge 0,0001 - 5 mg bzw.
0,0005 - 1,0 mg und speziell 0,001 - 1,0 mg des ACE-
Inhibitors angewendet. Für die bevorzugte topische An-
wendung am Auge werden die ACE-Inhibitoren der Formel I
10 in Kombination mit physiologisch verträglichen Träger-
stoffen, wie z.B. wässrige Methylcellulose appliziert.
Die Kombination kann in Form einer Suspension, Lösung,
Salbe, Emulsion oder eines Okusert bestehen. Eine bevor-
zugte Kombination ist die, die die Penetration der ACE-
15 Inhibitoren in das Auge erleichtert. Eine weitere bevor-
zugte topische Anwendungsform ist die Kombination der
ACE-Inhibitoren mit Verbindungen, wie z.B. Benzalkonium-
chlorid, welches die Penetration des ACE-Inhibitors in
das Auge erleichtert. Ebenso sind Prodrugs der ACE-Inhi-
20 bitoren geeignet, wenn sie in der Cornea zur aktiven Ver-
bindung hydrolysiert werden. ACE-Inhibitoren der Formel I
können auch in Kombination mit anderen Antiglaucoma-Ver-
bindungen zur Behandlung der Glaukomkrankheit eingesetzt
werden.

25

Die topischen Trägerstoffe können organische oder anor-
ganische Verbindungen sein. Typische pharmazeutische ge-
brauchte Trägerstoffe sind wässrige Lösungen, die z.B.

- Puffersysteme oder isotonische Mischungen von Wasser und
30 wassermischbaren Lösungsmitteln sind, wie z.B. Alkohole
oder Arylalkohole, Öle, Polyalkylenglykole, Ethylcellu-
lose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder
Isopropylmyristat. Geeignete Puffersubstanzen sind z.B.
Natriumchlorid, Natriumborat, Natriumphosphat, Natrium-
35 acetat oder auch Gluconatpuffer. Die topische Anwendungs-
form kann auch nicht toxische Hilfsstoffe enthalten wie

z.B. emulgierende Konservierungsstoffe, Vernetzer, wie
z.B. Polyethylenglykole, antibakterielle Verbindungen,
wie z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, Benzalkonium-
chlorid, Phenylquecksilbersalze, Benzylalkohol, Phenyl-
5 ethanol, Triethanolaminoleate, Thiosorbitol und weitere
ähnliche Stoffe, die in topischen ophthalmischen Zuberei-
tungen gebraucht werden. Die topische Anwendungsform kann
ebenso in Form eines ophthalmischen inserts ("solid insert")
bestehen. Hierzu kann z.B. ein festes wasserlösliches
10 Polymer als Carrier für den ACE-Inhibitor gebraucht werden.
Als Polymer kann jedes wasserlösliche, nicht toxische
Polymer benutzt werden, wie z.B. Cellulosederivate, wie
z.B. Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose,
C₁₋₆-Hydroxyalkylcellulose, wie z.B. Hydroxyethylcellu-
15 lose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethyl-
cellulose, Acrylsäurederivate, wie Polyacrylsäuresalze,
Äthylacrylate und Polyacrylamide können gebraucht werden.
Weiterhin können z.B. Gelatine, Stärkederivate, Alginate,
Pektine, Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Poly-
20 vinylmethylether, Polyethylenoxide oder auch auch
Mischungen von den verschiedenen Polymeren benutzt werden.
Eine Beschreibung dieser solid inserts, die für eine
topische Anwendung in Frage kommen, gibt die britische
Patentanmeldung 1524405.

25 Die folgenden Beispiele geben die Anwendungsformen zur
Behandlung des Glaukoms nach der erfindungsgemäßen Method-
an. Die Verbindungen der Formel I können analog den Bei-
spielen in die entsprechenden Anwendungsformen gebracht
30 werden.

Beispiel 1

Herstellung des erfindungsgemäß verwendeten Mittels
35 zur oralen Anwendung in der Behandlung des Glaukoms.

1000 Tabletten, die je 10 mg 1-N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]-octan-3-carbonsäure enthalten, werden mit den folgenden Hilfsmitteln hergestellt:

5	N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure	10 g
	Maisstärke	140 g
	Gelatine	7,5 g
10	Mikrokristalline Cellulose	2,5 g
	Magnesiumstearat	2,5 g

15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S,-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure und Maisstärke werden mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung gemischt. Die Mischung wird getrocknet und zu einem Granulat vermahlen. Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat werden mit dem Granulat vermischt. Das entstandene Granulat wird zu 1000 Tabletten gepreßt, wobei jede Tablette 10 mg des ACE-Hemmers enthält.

20

Diese Tabletten können zur Behandlung des Glaukoms oder zur Herabsetzung des Augeninnendrucks benutzt werden.

Beispiel 2

25

Analog Beispiel 1 werden 1000 Tabletten hergestellt, die je 10 mg N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-(2S,3aR,7aS)-octahydroindol-2-carbonsäure-hydrochlorid enthalten.

30 Beispiel 3

Gelatine-Kapseln, die je 10 mg N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure enthalten, werden mit der folgenden Mischung gefüllt:

35

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-	10 mg
1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure	
Magnesiumstearat	1 mg
Lactose	214 mg

5

Diese Kapseln können zur Behandlung des Glaukoms oder zur Herabsetzung des Augeninnendrucks benutzt werden.

Beispiel 4

10

Die Herstellung einer Injektionslösung zur Behandlung des Glaukoms wird im folgenden beschrieben:

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-	250 mg
15 1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure	
Methylparaben	5 g
Propylparaben	1 g
Natriumchlorid	25 g
Wasser für Injektion	5 l

20

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure, die Konservierungsstoffe und Natriumchlorid werden in 3 l Wasser für Injektion gelöst und auf 5 l mit Wasser für Injektion
25 aufgefüllt. Die Lösung wird steril gefiltert und aseptisch in vorsterilisierte Flaschen gefüllt, die mit sterilisierten Gummikappen verschlossen werden. Jede Flasche enthält 5 ml Lösung.

30 Beispiel 5

Die Herstellung einer sterilen Lösung für die topische Anwendung am Auge zur Behandlung des Glaukoms oder Herabsetzung des Augeninnendrucks wird im folgenden beschrieben:

35

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-	1 mg	10 mg
1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure		

	Natriumphosphat , monobasisch x H ₂ O	9,4 mg	4,1 mg
	Dibasisches Natriumphosphat x 12 H ₂ O	28,5 mg	11,2 mg
	Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	0,1 mg
	Natriumhydroxidlösung zur Einstellung auf	pH 6,8	pH 6,8
5	Wassser zur Injektion	10 ml	10 ml

Der ACE-Inhibitor, die Phosphat-Salze und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst, mit wäßriger Natriumhydroxidlösung auf pH 6,8 gebracht und mit Wasser zum
 10 gewünschten Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird steril
 filtriert.

Beispiel 6

15 Eine sterile Lösung für die topische Anwendung am Auge
 zur Behandlung des Glaukoms oder zur Herabsetzung des
 Augeninnendrucks wird wie in Beispiel 5 beschrieben her-
 gestellt mit der Ausnahme, daß anstelle von N-(1-S-
 Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabi-
 20 cyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure, N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-
 propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-
 carbonsäure oder N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-
 alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäurehydro-
 chlorid oder N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
 25 2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure oder N-(1-S-
 Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2,3,3a,4,5,7a-
 hexahydro[1H]indol-2-S-endo-carbonsäure oder N-(1-S-
 Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2,3,3a,4,5,7a-
 hexahydro[1H]indol-2-S-endo-carbonsäure oder N-(1-S-
 30 Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
 [3.3.0]octan-3-carbonsäure oder N-(1-S-Carbethoxy-3-
 cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
 [3.3.0]octan-3-carbonsäure oder N-(1-S-Carboxy-3-
 cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
 35 [3.3.0]octan-3-carbonsäure oder N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-
 propyl)-S-alanyl-1S,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-S-
 carbonsäure angewendet werden.

Beispiel 7

Eine sterile Lösung für die topische Anwendung am Auge zur Behandlung des Glaukoms oder zur Herabsetzung des Augeninnendrucks wird wie folgt hergestellt:

- | | | | |
|----|---|--------|-------|
| | N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl- | 1 | mg/ml |
| | 1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure | | |
| | Ethylendiamintetraessigsäure-dinatriumsalz- | 0,4 | mg/ml |
| 10 | dihydrat | | |
| | Natriumchlorid | 7,4 | mg/ml |
| | Natronlauge, Salzsäure | pH 4,5 | |
| | Wasser zur Injektion | 1,0 | ml |
- 15 Wasser zur Injektion wird vorgelegt. Dazu werden zuerst Ethylendiamintetraessigsäuredinatriumsalz-dihydrat und Natriumchlorid zugegeben und darauf der ACE-Inhibitor. Der pH wird mit Natronlauge bzw. Salzsäure auf pH 4,5 eingestellt. Es wird dann weiteres Wasser zur Injektion
- 20 zugegeben, um die Lösung zum gebrauchten Volumen zu bringen.

Beispiel 8

- 25 Ophthalmische "inserts" (geformte Arzneizubereitungen die zum Einlegen in den Bindehautsack oder die zum Auflegen auf den Augapfel bestimmt sind) für die Anwendung zur Behandlung des Glaukoms oder zur Herabsetzung des Augeninnendrucks können wie folgt hergestellt werden:

- 30
- | | | | |
|--|---|----|----|
| | N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl- | 1 | mg |
| | 1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure | | |
| | Hydroxypropylcellulose | 12 | mg |

- 35 Der ACE-Inhibitor und die Hydroxypropylcellulose werden mit Methanol zu einer viskosen Lösung verarbeitet. Di se

Lösung wird auf einer Polytetrafluorethylen-Platte ange-
strichen. Den Film läßt man bei Raumtemperatur trocknen.
Nach dem Trocknen wird der Film in einer Kammer mit hoher
Luftfeuchte geschmeidig gemacht. Der Film wird dann in
5 der zur Anwendung geeignete Stücke geschnitten.

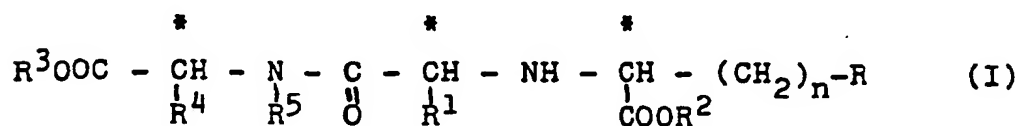
Beispiel 9

Ophthalmische "inserts" für die Anwendung am Auge zur Be-
10 handlung des Glaukoms, oder zur Herabsetzung des Augen-
innendrucks werden wie in Beispiel 8 beschrieben herge-
stellt mit der Ausnahme, daß anstelle von N-(1-S-Car-
bethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
[3.3.0]octan-3-carbonsäure, N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-
15 propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-
carbonsäure oder N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-
alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäurehydro-
chlorid oder N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure oder N-(1-S-
20 Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2,3,3a,4,5,7a-
hexahydro[1H]indol-2-S-endo-carbonsäure oder N-(1-S-
Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-2,3,3a,4,5,7a-
hexahydro[1H]indol-2-S-endo-carbonsäure oder N-(1-S-
Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
25 [3.3.0]octan-3-carbonsäure oder N-(1-S-Carbethoxy-3-
cyclohexyl-propyl)-S-alanyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
[3.3.0]octan-3-carbonsäure oder N-(1-S-Carboxy-3-
cyclohexyl-propyl)-S-lysyl-1S,3S,5S-2-azabicyclo-
[3.3.0]octan-3-carbonsäure oder N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-
30 propyl)-S-alanyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-
carbonsäure angewendet werden.

Patentansprüche:

1. Methode zur Behandlung des Glaukoms und/oder der Herabsetzung des Augeninnendrucks in Säugern durch Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren der Formel I

5



10

in welcher

n= 1 oder 2 ist,

R= Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 8 C-Atomen,

15

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 9 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,

20

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 14 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 7 - 14 C-Atomen,

einen Rest OR^a oder SR^a, worin

R^a für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 4 C-Atomen, für einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen steht,

25

R¹ Wasserstoff,

30

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 6 C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit 3 - 9 C-Atomen,

- einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit 4 - 13 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
5 einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 16 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit 5 - 12 Ringatomen oder
die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer
10 natürlich vorkommenden α -Aminosäure bedeuten,
 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit 1 - 6 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen
15 Rest mit 3 - 9 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit 6 - 12 C-Atomen,
einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7 - 16 C-Atomen bedeuten und
20 R^4 und R^5 zusammen mit den sie tragenden Atomen ein mono-, bi-, oder tricyclisches heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 15 C-Atomen bilden sowie deren physiologisch verträglichen Salzen.
- 25 2. Methode gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I angewendet werden, worin R^4 und R^5 zusammen mit dem sie tragenden Atomen für ein gegebenenfalls substituiertes System aus der Reihe
30 Tetrahydroisochinolin, Decahydroisochinolin, Octahydroindol, Octahydrocyclopenta[b]pyrrol, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan, 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan, 2-Azaspiro[4.5]decan, 2-Azaspiro[4.4]nonan, Spiro[(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin], Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin], 2-Azatricyclo[4,3,0,
35 1^{6,9}]decan, Decahydrocyclohepta[b]pyrrol, Octahydroisindol, Octahydrocyclopenta[c]pyrrol, 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol, 2-Azabicyclo[3.1.0]-hexan stehen.

3. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I angewendet werden, in welcher $n = 1$ oder 2 ist

- 5 R Wasserstoff mit 1 - 8 C-Atomen,
Alkenyl mit 2 - 6 C-Atomen,
Cycloalkyl mit 3 - 9 C-Atomen,
Aryl mit 6 - 12 C-Atomen,
das durch (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy,
Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C_1-C_4) -Alkyl-
10 amino, Di- (C_1-C_4) -Alkylamino, Methylendioxy,
Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl mono-, di- oder
trisubstituiert sein kann,
Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen,
Aryloxy mit 6 - 12 C-Atomen,
15 das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert
sein kann,
mono- bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5 - 7 bzw.
8 - 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel-
oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stick-
20 stoff darstellen,
das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert
sein kann,
Amino- (C_1-C_4) -alkyl,
25 (C_1-C_4) -Alkanoylamino- (C_1-C_4) alkyl,
 (C_7-C_{13}) -Aroylamino- (C_1-C_4) -alkyl,
 (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino- (C_1-C_4) -alkyl,
 (C_6-C_{12}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkoxycarbonylamino- (C_1-C_4) -alkyl,
 (C_6-C_{12}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkyl,
30 (C_1-C_4) -Alkylamino- (C_1-C_4) -alkyl,
Di- (C_1-C_4) -alkylamino- (C_1-C_4) -alkyl,
Guanidino- (C_1-C_4) -alkyl,
Imidazolyl, Indolyl,
 (C_1-C_4) -Alkylthio,
35 (C_1-C_4) -Alkylthio- (C_1-C_4) -alkyl,
 (C_6-C_{12}) -Arylthio- (C_1-C_4) -alkyl,

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben,
substituiert sein kann,

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylthio,

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben

5 substituiert sein kann,

Carboxy-(C₁-C₄)-alkyl,

Carboxy, Carbamoyl,

Carbamoyl-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl,

10 (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl,

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben

substituiert sein kann oder

(C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy,

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben

15 substituiert sein kann,

R¹ Wasserstoff,

Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen,

Alkenyl mit 2 - 6 C-Atomen,

20 Alkynyl mit 2 - 6 C-Atomen,

Cycloalkyl mit 3 - 9 C-Atomen,

Cycloalkenyl mit 5 - 9 C-Atomen,

(C₃-C₉)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₅-C₉)-Cycloalkenyl-(C₁-C₄)-alkyl,

25 gegebenenfalls teilhydriertes Aryl mit 6 - 12 C-Atomen,

das wie oben bei R beschrieben substituiert sein kann,

(C₆-C₁₂) -Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₇-C₁₃)-Aroyl-

(C₁ oder C₂) alkyl

die beide wie das vorstehende Aryl substituiert

30 sein können

mono- bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes

Heteroaryl mit 5 - 7 bzw. 8 - 10 Ringatomen, wovon 1

bis 2 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder

1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,

35 das wie das vorstehende Aryl substituiert sein

kann oder

die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure $R^1\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$ bedeuten,

- 5 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
 Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen,
 Alkenyl mit 2 - 6 C-Atomen,
 Di-($C_1\text{-C}_4$)-alkylamino-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,
 10 ($C_1\text{-C}_5$)-Alkanoyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,
 ($C_1\text{-C}_6$)-Alkoxy-carbonyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,
 ($C_7\text{-C}_{13}$)-Aroyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,
 ($C_6\text{-C}_{12}$)-Aryloxy-carbonyloxy-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,
 Aryl mit 6 - 12 C-Atomen,
 15 ($C_6\text{-C}_{12}$)-Aryl-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl,
 ($C_3\text{-C}_9$)-Cycloalkyl oder
 ($C_3\text{-C}_9$)-Cycloalkyl-($C_1\text{-C}_4$)-alkyl
 bedeuten und
- 20 R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben.
4. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß [S,S,S,S,S]-N-(1-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-alanyl-octahydroindol-2-carbonsäure
 25 angewendet wird.
5. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-(S)-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-(S)-alanyl-3aR,7aS-octahydroindol-2-(S)-
 30 carbonsäure angewendet wird.
6. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß [S,S,S,S,S]-N-(1-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-alanyl-decahydroisochinolin-3-carbonsäure
 35 angewendet wird.

7. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß [S,S,S]-N-(1-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-alanyl-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure angewendet werden.
- 5 8. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß (S,S,S,S,S)-N-(1-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-alanyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure angewendet wird.
- 10 9. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-S-carbonsäure angewendet wird.
- 15 10. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis-endo-2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-S-carbonsäure angewendet wird.
- 20 11. Methode gemäß einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß anstelle der Ethylester die entsprechenden Dicarbonsäuren angewendet werden.
- 25 12. Methode gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-S-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure angewendet wird.
- 30 13. Methode gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die anwendungsgemäßen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren oral oder parenteral angewendet werden.
- 35 14. Methode gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die anwendungsgemäßen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren topisch mittels Lösungen oder ophthalmischen Inserts angewendet werden.

15. Methode gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
die anwendungsgemäßen Angiotensin-Converting-Enzyme-
Inhibitoren für die entsprechenden Anwendungsformen
mit pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen bzw. Hilfs-
5 stoffen kombiniert werden.
16. Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis
12, sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur
Anwendung als Mittel zur Behandlung des Glaukoms und/
10 oder zur Herabsetzung des Augeninnendrucks.
17. Pharmazeutisches Mittel enthaltend eine Verbindung
der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder
deren physiologisch verträgliches Salz zur Anwendung
15 bei der Behandlung des Glaukoms und/oder zur Herab-
setzung des Augeninnendrucks bei Säugern.
18. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß einem
der Ansprüche 1 bis 12 oder eines Mittels gemäß An-
20 spruch 17 zur Behandlung des Glaukoms und/oder zur
Herabsetzung des Augeninnendrucks bei Säugern.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
über inkommens für das weitere Verfahren als
eur päischer Rech rchenb richt gilt

0158157
Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 85103022.1
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	EP - A2 - O 099 239 (E.R. SQUIBB & SONS, INC.) * Ansprüche; Seiten 13-16 *	16,17	A 61 K 31/40 A 61 K 31/435 C 07 D 209/52
P,A	EP - A2 - O 114 333 (SCHERING CORPORATION) * Ansprüche; Seiten 8-10 *	16,17	C 07 D 209/54 C 07 D 209/42
D,X	DE - A1 - 3 211 397 (HOECHST AG) * Ansprüche *	16,17	
D,X	DE - A1 - 3 227 055 (HOECHST AG) * Ansprüche *	16,17	
D,X	EP - A2/A3 - O 079 022 (HOECHST AG) * Ansprüche *	16,17	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K 31/00 A 61 K 45/00 A 61 K 37/00 C 07 D 209/00 C 07 D 453/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 16,17 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: - Nicht recherchierte Patentansprüche: 1-15,18 Grund für die Beschränkung der Recherche: ●</p> <p>(Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, Art. 52(4) EPÜ)</p>			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 28-06-1985	Prüfer STÖCKLMAYER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPA Form 1505.1 03.82



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Q158157

Nummer der Anmeldung

EP 85103022.1

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,X	<u>EP - A2 - 0 090 362</u> (HOECHST AG) * Ansprüche * --	16,17	
D,X	<u>EP - A2 - 0 089 637</u> (HOECHST AG) * Ansprüche * --	16,17	
D,X	<u>EP - A2/A3 - 0 084 164</u> (HOECHST AG) * Ansprüche * --	16,17	
D,X	<u>EP - A2 - 0 046 953</u> (HOECHST AG) * Ansprüche * ----	16,17	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Page de garde

The invention relates to a method for treating glaucoma and/or for lowering the eye internal pressure in
5 mammals, by topically and systemically using compounds of formula I:

Page 16

10 In the practice of the method according to the invention, the aforementioned angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may be applied to mammals such as apes, dogs, cats, rats, humans, etc. Generally, the compounds
15 suitable for the use according to the invention are appropriately incorporated into pharmaceutical preparations.

Page 17

20 A further preferred topical usage form is the combination of ACE inhibitors with compounds, such as benzalkonium chloride, which facilitates the penetration of the ACE inhibitor into the eye. Prodrugs of the ACE inhibitors are also suitable when they are hydrolyzed into
25 the active compound in the cornea. ACE inhibitors of formula I may also be applied in combination with other antiglaucoma compounds for treating glaucoma.

Page 18

30

The following examples give the usage forms for treating glaucoma in accordance with the method according to the invention. The compounds of formula I may be introduced into the appropriate usage forms, analogously to
35 the examples.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 1

Preparation of the agent used according to the invention for oral application in the treatment of
5 glaucoma.

Page 19

These tablets may be used for treating glaucoma or for
10 lowering the eye internal pressure.

Page 20

15 These capsules may be used for treating glaucoma or for lowering the eye internal pressure.

The preparation of a sterile solution for topical
20 application on the eye for treating glaucoma or for lowering the eye internal pressure, is described in the following:

Page 21

25

The ACE inhibitor, the phosphate salts and the benzalkonium chloride are dissolved in water, brought to a pH of 6.8 and filled up with water to the desired volume. The solution is sterile filtered.

30

Page 22

A sterile solution for topical application on the eye for treating glaucoma or for lowering the eye internal
35 pressure is prepared as follows:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ophthalmic "inserts" (shaped drug preparations which are intended to be inserted in the conjunctival sac or laid on the eyeball) for the application to the treatment of
5 glaucoma or to the lowering of the eye internal pressure, may be prepared as follows:

Page 24

10 Method for treating glaucoma and/or for lowering the eye internal pressure in mammals by using angiotensin converting enzyme inhibitors of formula I

Page 30

15

16. The compound of formula I according to any of claims 1 to 12, as well as its physiologically acceptable salts for application as an agent for treating glaucoma and/or for lowering the eye internal pressure.

20

17. A pharmaceutical agent containing a compound of formula I according to any of claims 1 to 12, or its physiologically acceptable salt for application as an agent for treating glaucoma and/or for lowering the eye internal
25 pressure in mammals.

18. The use of a compound of formula I according to any of claims 1 to 12 or of an agent according to claim 17 for treating glaucoma and/or for lowering the eye internal
30 pressure in mammals.

THIS PAGE BLANK (USPTO)